

001150147

WPI Acc No: 1974-23891V/197413

Benzimidazoles prepns, from corresp thiols - useful as antihistaminics

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 49013172	A	19740205			197413	B
JP 80029992	B	19800807			198036	

Priority Applications (No Type Date): JP 7255483 A 19720603

Abstract (Basic). JP 49013172 A

The title cpds. (I) are prep'd. by treating corresponding thiols (II), with ZANR₂R₃, where R₁ = R(CH₂)_n, RCH(OH)-(CH₂)_m, or RCO(CH₂)_m, R = opt. substd. aromatic hydrocarbonyl, n = 1-2, m = 0-1 /, a = 1-4, Y = H, halogen, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, polyhaloalkyl, or NO₂, R_{2,3} = H, lower alkyl, alkenyl, aralkyl, nuclear substituted aralkyl, NR₂R₃, may be satd. heterocyclic ring, A = C₆ alkylene, Z = acid residue. In an example, 48g (II) (R₁ = PhCH₂ Y = H) in C₆H₆ was stirred with 9.6 g 50% NaOH, the mixt. refluxed 3 hr. with 23.7 g Me₂N(CH₂)₂Cl.HCl in C₆H₆, and the product treated with Na₂C₆O₃ to give 63 g (I) (R₁ = PhCH₂, Y = H, R_{2,3} = Me, A = (CH₂)₂).

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/41; C07D-213/00;

C07D-235/28; C07D-401/06; C07D-405/06; C07D-409/06

BEST AVAILABLE COPY

48

(10)

⑯ 日本国特許庁
公開特許公報

特許第47-55483
特許出願人 井土久 股
特許出願日 昭和47年6月3日

1. 発明の名称

新規ベンズイミダゾール誘導体の製法
〔特許請求の範囲に記載された発明の概要〕

2. 発明者

佐藤 大分県中津市大学町田中 455-3
氏名 長谷川 光 (ほか1名)

3. 特許出願人

住所 大阪市東区平野町2丁目35番地
名前 吉富製薬株式会社
代表者 不破泰

4. 代理人 甲子 541-6403
住所 大阪市東区平野町2丁目35番地
吉富製薬株式会社内

氏名 木原士(6620)高宮城勝

5. 添付書類の目録

- (1) 図面 1通
(2) 説明書 1通
(3) 特許摘要 1通

方式
審査

47-055483

⑩特開昭 49-13172

⑪公開日 昭49.(1974)2.5

⑫特願昭 47-55483

⑬出願日 昭47.(1972)6.3

審査請求 未請求 (全5頁)

序内整理番号

6855 44	16 E363
7306 44	16 E431
6224 44	30 B4

⑭日本分類

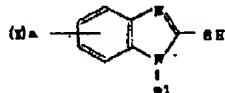
明細書

1. 発明の名称

新規ベンズイミダゾール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



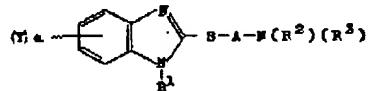
(式中の R¹ は R-(CH₂)_n-、 R-CO(OH)(CH₂)_m-、 または R-CO(CH₂)_n- (R は核に置換基を有していてもよいアリキルを示し、 また R(R²)² は核と異項環を形成することもできる。 A は炭素数 1 までのアルケレンを、 B は活性エスチルの置換基を示す。) で表わされる基を、 n は 1~2 を、 m は 0~1 を示す。) で表わされる基を、 n は 1~4 の整数を、 R は各々水素、 ハロゲン、 低級アルキル、 低級アルコキシ、 ハロ低級アルキル、 ポリハロ低級アルキル、 ニトロ基を示す。)

で表わされる化合物と一般式



(式中の R¹、 R²、 R³ は同一または異なる本素、 低級アルキル、 低級アルケニル、 水素置換基を有していてもよいアリキルを示し、 また R(R²)² は核と異項環を形成することもできる。 A は炭素数 1 までのアルケレンを、 B は活性エスチルの置換基を示す。)

で表わされる化合物を生成させることを特徴とする一般式



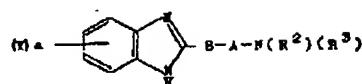
(式中の R¹、 R²、 R³ は前記のものと同様である。)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはそ

特許 昭49-13172(2)

または $R-CO(CH_2)_m-$ （Rは軽に置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を、mは1～2を、nは0～1を示す。）で表わされる基を、Aは活性メスチルの置換基を示す。】

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式

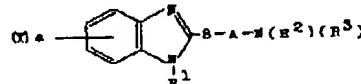


〔式中のR²、R³は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル、軽に置換基を有していてもよいアラルキルを示し、またX(R²)（R³）は飽和異項環を形成することもできる。Aは活性数1個までのアルキレンを、nは1～4の整数を、mの値は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキル、ポリハロ低級アルキル、エトロ基を示す。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中のR¹はR-(CH₂)_p-、R-CO(OH)(CH₂)_m-

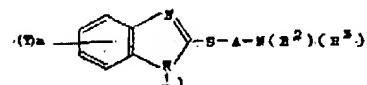


〔式中のR¹、R²、R³、Aは前記のもとの同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその他の製造法。

1. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



〔式中のR¹はR-(CH₂)_p-、R-CO(OH)(CH₂)_m-またはR-CO(CH₂)_n-（nはハロゲン（F、Cl、Br等）、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、エトロ基等を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素基（フェニル、ナフチル等）または芳香族複素環基（フリル、チエニル、ビリカル等）を、pは1～2を、mは0～1を示す。〕

で表わされる基を、R²、R³は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル（ビニル、アリル等）、軽に置換基（ハロゲン、低級アルキル等）、エトロ基を示す。〕

ルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、エトロ基等）を有していてもよいアラルキルを示し、またX(R²)(R³)は飽和異項環（ピロリジン、ピペリジン、ピペコリン、モルホリン、オオセルビリン、ピペクジン、メチルピペラジン、ヒドロキシエチルピペラジン、ホモピペラジン等）を形成することもできる。Aは活性数1個までのアルキレン（エチレン、トリメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等）を、nは1～4の整数を、mの値は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル（トリアルコメチル等）、エトロ基を示す。〕

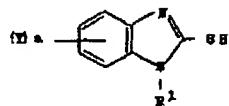
で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその他の（無機酸塩、有機酸塩、特に吸湿性アミド塩）の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合

物は次の2方法によつて製造できる。

方法①

一般式



(式中のR¹、R²は前記のものと同様である。)

で表わされる化合物と一般式

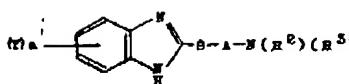


(II)

(式中のA、R²、R³は前記のものと同様であり、Zは活性エステルの脱離基(ハロゲン、フェニルスルホニルオキシ、2-ヘトリルスルホニルオキシ、ノナリルスルホニルオキシ等)を示す。)で表わされる化合物とを反応させる。

方法②

一般式



CNJ

[式中のR²、R³、A、R¹は前記のものと同様である。]

で表わされる化合物と一般式



CNJ

[式中のR¹、Zは前記のものと同様である。]で表わされる化合物とを反応させる。反応は不活性溶媒中(ベンゼン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、酢酸エチル、アルコール、水およびそれらの混合物等)、一般に室温ないし沸騰の沸点の間で行なわれるが、好ましくは50~100°Cである。また必要に応じて脱酸剤(水酸化アルカリ、アルカリアルコキサイ

D、炭酸アルカリ、有機アミン、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等)の存在下に行なうことでも、特に方法②の反応ではこれは必須である。

一般式(I)で表わされる化合物は所要により、常法に従つて焼成塩、硫酸塩等の無機酸塩、シクロ庚酸、マレイン酸塩、ビクリン酸塩等の有機酸塩あるいは第4級アンモニウム塩にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は新規であり、強力抗ヒスタミン作用を有し医薬として有用である。ちなみに、本発明化合物の類似化合物として一般式(I)のR²が炭酸アルキル、アミノアルキルであるような化合物は公知であるが、その効用については詳しく検討されていない。本発明者等はこの公知化合物についても実験試験を行なつたが抗ヒスタミン作用はみられなか

かつた。

以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1

1-ベンジル-2-メルカブトベンズイミダゾール4.8gをベンゼン100mlに溶解させ、これに50g水酸化ナトリウム9.6gを加えて煮沸すると吹立ち、カス状になる。これにジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩1.17gをベンゼン200mlに溶解させた液を加えて3時間還流する。白色カス状物は徐々に溶解し、赤褐色溶液になる。これを浴後、洗浄が中性になるまで水洗し、希塩酸で抽出する。(塩酸溶液は茶色を示す)抽出液を炭酸カリで弱アルカリ性にすると油状物が分離するのでこれをクロロホルムで抽出する。この抽出液を蒸留で乾燥後、換算すれば1-ベンジル

-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾールもまたが赤色油状物として得られる。これを粗歯塩にした後エタノールから再結すれば融点197~198℃の1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩が白色結晶として得られる。

実施例2

1-ベンジル-2-メルカプトベンズイミダゾール1.2gを50mlエタノールに溶解させた後に水酸化カリウム5.7gを加えると発熱し、濃赤色溶液になる。これにジベンジルアミノエチルクロライド粗歯塩1.7gを50mlエタノール100mlに溶かした溶液を加え7時間還流下に搅拌する。冷後、析出する結晶を戻取し、水洗後エタノールから再結すれば融点96~98℃の1-ベンジル-2-(2-ベンジルアミノエチルチオ)ベンズ

イミダゾール・2粗歯塩が白色針状結晶として得られる。

実施例3

1-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール1.2gを50ml水ジオキサン70mlに溶解し、これに50ml水酸化ナトリウム2.9gを加えて6時間加熱する。ついで1-クロロベンジルクロライド1.69gのトルエン溶液を加えて100mlで8時間還流する。冷後、不溶物を除き溶液を完全分離する。残存する油状物をベンゼンに溶かし、希水酸化ナトリウム溶液で洗浄、ついで水で洗つた後、希硫酸で抽出する。以下実施例1と同様に処理し、得られる粗歯塩を活性炭處理した後イソプロピルアルコールから再結すれば融点163℃の1-(1-クロロベンジル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ

ール・2粗歯塩が白色結晶として得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。

④ 1-ベンジル-2-(2-ジエチルアミノエチルチオ)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・マレイン酸塩 融点147~148℃

⑤ 1-フルアリル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・苯酸塩 融点166~170℃

⑥ 1-アエナシル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール 融点140~143℃

⑦ 1-(2-ビリジルメチル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・
5-硝酸塩 融点113~120℃

⑧ 1-(2-ビリジルエチル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・

5-硝酸塩 融点126~128℃

⑨ 1-(2-ヒドロキシブチニル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・1/2水和物 融点132~133℃

⑩ 1-(2-テニル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩
・1/1水和物、(吸湿性) 融点19~92℃

⑪ 1-アエチル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩 融点169℃

⑫ 1-ベンジル-2-(2-メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩・1/2水和物、(吸湿性) 融点166~169℃

⑬ 1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・メトロゲイド

特開昭49-13172(5)

請求項1-10

4. 前記以外の発明者

代理人弁護士 高宮敏一

住所福岡県北九州市古賀町大字広峰1336
氏名高谷貢

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.